

## Controversias en el tratamiento del cáncer prostático\*

Drs. José Enrique López\*\*, Myriam Marcano Torres, José Enrique López Salazar, Yolanda López Salazar, Humberto Fasanella, Hermaliz Urbaneja

La próstata y las vesículas o glándulas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes del varón. Su principal función es la secreción del líquido seminal, el cual es muy importante para la fecundación ya que permite el transporte de los espermatozoides y el mejoramiento de su supervivencia. El crecimiento de la próstata depende de la función testicular, se ha comprobado que la castración produce atrofia prostática y de la glándula seminalis y que hay dependencia hormonal en equilibrio entre la estimulación androgénica y una inhibición estrogénica.

La próstata es un órgano impar y medio situada inferior a la vejiga, superior a la fascia del diafragma urogenital, posterior a la sínfisis del pubis y anterior a la ampolla rectal, su volumen varía en función de la edad, su desarrollo completo se alcanza a los 20 años, midiendo 28 mm de altura, 40 mm de ancho y 25 mm de espesor. Su peso medio es de 16 a 20 g y su peso específico es de 1,045.

Desde el punto de vista anatómico y endocrinológico la próstata es diferente. De acuerdo con McNeal (1) se distinguen 5 zonas, las 4 primeras constituyen el auténtico tejido glandular prostático; en estas zonas se originan la hiperplasia prostática benigna y el adenocarcinoma de la próstata.

1. Zona periférica, aquí se originan 70% de los cánceres prostáticos.
2. Zona de transición, aquí se originan 20% de los cánceres prostáticos.

3. Zona central, aquí se originan 10% de los cánceres prostáticos.
4. Zona de las glándulas periuretrales, aquí se origina la hiperplasia prostática benigna.
5. Zona fibromuscular anterior.

El cáncer de la próstata es una de las neoplasias más frecuentes en los varones; representa cerca del 20% de todas las neoplasias en este sexo. Estudios de necropsia han mostrado que 30% de los varones por encima de 60 años y 50% a la edad de 80 años, tienen evidencias histológicas de cáncer prostático. A pesar de esta alta prevalencia, sólo un cuarto de estos cánceres son objetivamente significativos. El riesgo de un varón de desarrollar cáncer de la próstata, clínicamente aparente, a lo largo de toda su vida es de 3% (2). En Venezuela las tasas por 100 000 varones de mortalidad registrada por cáncer de próstata tienen tendencia al ascenso progresivo (3):

| Año  | Población varones | Nº defunciones | Tasa x 100 000 hab. |
|------|-------------------|----------------|---------------------|
| 1980 | 7 511 940         | 346            | 4,6                 |
| 1990 | 9 750 925         | 683            | 7,0                 |
| 1999 | 11 853 356        | 1 283          | 10,8                |

Cada año un número importante de hombres serán diagnosticados como portadores de un cáncer de próstata y muchos de ellos van a preguntar sobre el tratamiento indicado para curar o por lo menos controlar la progresión de la enfermedad.

¿Se debería proceder a utilizar una terapéutica agresiva o elegir observación y recibir tratamiento solamente cuando la enfermedad llegue a ser sintomática?

\*Trabajo presentado en la sesión del jueves 07 de junio de 2001.

\*\*Individuo de Número, Sillón XVII, de la Academia Nacional de Medicina.

La respuesta descansa en la compleja interacción entre la biología de la enfermedad, la potencial eficacia y la morbilidad producida por el tratamiento, el riesgo de la morbilidad asociada y la confianza del paciente en el tratamiento que le sugiere su médico tratante.

El cáncer de la próstata se considera una enfermedad crónica, se puede vivir con él años o décadas sin síntomas y sin tratamiento, Stamey y col. (4) han demostrado que la mayoría de los cánceres crecen a muy lenta tasa, (50%) de ellos tardan más en doblar su tamaño; el cáncer de la mama lo hace cada 3 meses. La mayoría de los hombres con edades por encima de 50 años con cánceres de próstata más pequeños de 0,5 cm, en el momento de su diagnóstico, no vivirán el tiempo suficiente como para sufrir de las metástasis de su cáncer prostático.

La evolución es muy variable, va a depender de la histopatología, mediante el score de Gleason (5): diferenciado (entre 2 y 4), moderadamente diferenciado (entre 5 y 7), indiferenciado (entre 8 y 10); de la ploidia del ADN (diploide, tetraploide y aneuploide) y del volumen del tumor al momento del diagnóstico. Ahlgren y col. (6) señalaron que hombres con carcinomas diploides y bajos índices de proliferación, tienen excelente sobrevida y pueden ser manejados con observación o tratamiento hormonal solamente; hombres con patrón tetraploide y aneuploide y con alto índice proliferativo, requieren tratamiento energético.

Analizaremos las siguientes opciones en la terapéutica del adenocarcinoma de la próstata: 1. Tratamiento conservador: sólo observación, 2. Prostatectomía radical, 3. Radioterapia "Bean" externa, 4. Braquiterapia, 5. Terapia hormonal, 6. Anticuerpos monoclonales.

### 1. Tratamiento conservador: sólo observación

Chedak y col. (7) estudiaron un meta análisis de 762 pacientes afectos de cáncer de la próstata con histopatología Gleason 5-6, que fueron manejados conservadoramente, sólo observación. A los 10 años encontraron que en el 43% de los pacientes hubo evidencias de progresión del cáncer prostático, 87% estaban vivos a los 10 años cuando el Gleason eran 2-4 y sólo estaban vivos el 34% cuando el Gleason era 5-6. Adolfsoon, Austenfel y Thompson (8) revisaron 10 series de pacientes afectos de carcinoma de próstata bien localizados y que fueron

tratados sólo con observación y apreciaron sobrevida a los 5 años de 80% al 99% y a los 10 años de 75% al 92%. Albertsen, Hanley y Gleason (9) analizaron 767 hombres con cáncer prostático clínicamente localizados entre 1971 y 1986 y que fueron tratados conservadoramente mediante observación. A los 10 años apreciaron que cuando la histopatología era Gleason 2-4, la sobrevida era de 94%, cuando el Gleason era 5-6 la sobrevida era de 71% y cuando el Gleason era 7-10, la sobrevida era de 30%.

Los inconvenientes de la observación son los siguientes: alta probabilidad de progresión de la enfermedad, aparición de importantes síntomas locales, aumento progresivo del antígeno prostático específico, aumento del volumen del tumor, y lo más importante, la ansiedad producida al tener que esperar por los síntomas producidos por el aumento del tumor.

### 2. Prostatectomía radical

Gerber, Thisted y Scardino (10) hicieron un análisis multi-institucional de pacientes con cáncer de próstata, clínicamente localizados, tratados mediante prostatectomía radical entre 1970 y 1973; estudiaron la histopatología del tumor y encontraron que cuando el Gleason era de 2-4, la sobrevida a los 10 años era de 94%, cuando era de 5-6 la sobrevida era de 80% y cuando el Gleason era de 8-10 era 77%. Si los comparamos con los resultados, de Albertsen verificamos que la prostatectomía radical ofrecía mejores resultados que la observación cuando el cáncer era localizado pero con histopatología 7-10.

Messing y col., (11) estudiaron 98 hombres asignados aleatoriamente para recibir inmediatamente después del acto quirúrgico de una prostatectomía radical, tratamiento anti androgénico con goserolin (agonista sintético de la hormona liberadora de la hormona luteotópica) 3,6 mg subcutáneo cada 28 días o bilateral orquiectomía o ser seguidos hasta detectar síntomas nuevos de progresión del tumor prostático.

A los 7 años de observación 36 hombres en el grupo de tratamiento inmediato a la prostatectomía (77%) estaban vivos, sin indicios de enfermedad y con antígeno prostático específico indetectable contra 9 pacientes en el grupo de observación (18%) con una  $p=0,001$ .

Stanford y col., (12) estudiaron una cohorte de población no seleccionada de pacientes a quienes se

les practicó prostatectomía radical y verificaron la presencia de trastornos urinarios y sexuales a los 18 o más meses de observación; 8,4% de los pacientes eran incontinentes y 59,9% eran impotentes. La proporción de hombres incómodos por la falta de control urinario fue de 8,7% a los 24 meses y 41,9% reportó que la función sexual era un problema considerado como moderado a grande; sin embargo, la mayoría de los hombres estaban satisfechos con el tratamiento elegido.

Este artículo provocó la siguiente "carta al editor" de Hennefert (13): Stanford y col. encuentran que el 59,9% de los hombres reportaron impotencia después de la prostatectomía radical. Entre los potentes, 26,7% usaban dispositivos de vacío y 21,4% utilizaban inyecciones en el pene. Estos hombres usualmente se cansan de estas terapias eréctiles artificiales a los dos años y se disminuye así la tasa de potencia a largo término. Hay que informarles a los hombres que piensan en una prostatectomía radical que hay una tasa de 100% de disfunción sexual. Debido a que son eliminadas la próstata y las vesículas seminales, el orgasmo no podrá ser nunca igual después de la prostatectomía radical. Stanford y col. encuentran que 48,6% de estos hombres reportan algún grado de incontinencia urinaria y que 16,1% requieren tratamiento por estrecheces urinarias, procesos desagradables y dolorosos. A la luz de estos resultados, es curioso que 75,5% de estos hombres manifiesten que estaban contentos o satisfechos con su tratamiento. La más probable explicación es que ellos creen que el procedimiento los cura del cáncer. Sin embargo, el único estudio aleatorio, controlado de prostatectomía radical vs vigilancia espontánea, no muestran beneficios de la cirugía después de 25 años de seguimiento. Si los hombres conociesen que la prostatectomía radical no puede ayudarlos, serían menos entusiastas a vivir con efectos adversos.

Litwin y col. (14) estudiaron una muestra de 5 016 pacientes que sufrieron prostatectomía radical entre 1991 y 1993 y encontraron que más del 23% recibieron en su evolución tratamiento anti androgénico, bien sea agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteotrópica (LHRH) u orquiectomía radical o radiación pélvica adyuvante, dentro de los 3 años de la cirugía. El análisis de estos datos sugiere que la real eficacia del término "Estándar de oro" en el tratamiento del cáncer de próstata, aplicado con este método, es inaceptablemente bajo.

En relación con la impotencia hay evidencias en

la literatura médica que el Sildenafil, a dosis de 25 a 100 mg puede resolver el problema (15), ya que para la ingurgitación peneana no utiliza la vía del parasimpático sacro, sino la directa pues produce óxido nítrico local con vasodilatación y llenado de los cuerpos cavernosos.

### 3. Radioterapia "Bean" externa

Bagshaw Cox y Hancock (16) revisaron 1 245 pacientes con cáncer de próstata incluidos en un programa de tratamiento mediante radiación externa, en la Universidad de Stanford y a los 15 años apreciaron la siguiente sobrevida: 89% para un Gleason de 2-5; 62% para un Gleason de 6; 46% por un Gleason de 7 y 32% cuando el Gleason era de 8-10.

Estos valores son comparables con los obtenidos por la sola observación en hombres con cánceres bien diferenciados, pero mejor que la observación en pacientes con tumores mal diferenciados.

Morgan y col., (17) encontraron que un 10% a 20% de los pacientes con cáncer de la próstata, en el momento del diagnóstico, presentan metástasis y 50% de ellos serán tratados con intención curativa, mediante cirugía o radioterapia.

Byar (18), del grupo de investigación urológica de la administración de veteranos, hizo un estudio aleatorio de terapia hormonal y radiación para pacientes con carcinoma de próstata T3 y encontró retardo en la evolución del tumor a D2 (enfermedad metastásica en huesos y órganos), 15% a 5 años y 25% a 10 años. Cuando la terapia hormonal asociada a la radioterapia se hacía precozmente, la sobrevida a los 5 años era de 87% y a los 10 años de 78%; cuando la asociación terapéutica se hacía tardíamente la sobrevida era más corta, a 5 años 84%, y a los 10 años de 62%.

Bolla, González y Warde (19) demostraron la importancia de agregar tratamiento hormonal antes y después del tratamiento con radiaciones. La sobrevida observada a los 10 años fue:

|                     | Radiaciones + hormonas | Radiaciones solas |
|---------------------|------------------------|-------------------|
| Mejor control local | 97%                    | 76%               |
| Libre enfermedad    | 85%                    | 48%               |

Los inconvenientes de la radiación son los siguientes: no cura la enfermedad, se puede producir cistitis aguda y crónica, proctitis aguda y crónica, incontinencia urinaria, impotencia sexual y estenosis uretral.

#### 4. Braquiterapia

Ha resurgido el interés en la braquiterapia debido tanto a la mejor implantación, a través del ultrasonido y a sus buenos resultados. Por otra parte no contraindica otro tipo de terapéutica a no ser la resección transuretral de la próstata. Porter y col. (20) encontraron que los pacientes con cáncer de la próstata en estadio A (T1 a,b,c) y B (T2 a,b,c) son los mejores candidatos para la implantación.

Hochstetler y col. (21) encontraron que pacientes A2, B2, B3 o T3 con extensión extra prostática mejoran con radiación externa y la implantación radioactiva de I 125 o Palladium 103, dos a tres semanas después. El tamaño ideal de la glándula es de 20 a 40 cm<sup>3</sup>. En su trabajo encontraron 76% de sobrevida con este procedimiento para enfermos con T3. Para los tumores mayores pueden intentarse previamente con tratamiento hormonal neoadyuvante por 3 a 6 meses o tres meses con agonista LHRH y terapia antiandrogénica, lo cual permite rebajar en 46% el peso de la glándula, para facilitar el implante.

Entre los inconvenientes de la braquiterapia se citan los siguientes: no homogeneizar la distribución de la radiación produce cistitis, retención urinaria, irritabilidad del esfínter rectal, dolor cólico abdominal, rectorragia, ulceración rectal y fístula próstato-rectal.

#### 5. Tratamiento hormonal

**a. Estrógenos.** Inducen apoptosis. Se ha utilizado el dietil stilbestrol, el cual es muy efectivo a razón de 5 mg diarios, pero conlleva importante riesgo cardiovascular. Luego se redujo la dosis a 1 mg con lo cual se disminuyó el riesgo de afección cardiovascular, pero no produjo supresión de la testosterona (22).

**b. Acetato de ciproterona.** Son esteroides anti androgénicos de tipo sintético. Inhiben el eje hipotálamo-hipofisario y suprimen la producción de LHRH y de hormona luteotrópica (HL) y por tanto inhiben la secreción de testosterona. También producen inhibición competitiva de la Dihidrotestosterona (DHT) en el receptor citosólico.

**c. Flutamida.** Se une a los receptores androgénicos inhibiendo la unión de la testosterona y la DHT al receptor. La dosis es de 125 a 250 mg tres veces al día. Hay riesgo de hepatotoxicidad, hay

20 muertes registradas y se han producido además 26 hospitalizaciones por ese medicamento.

**d. Nilutamida (Anandron).** Bloquea la testosterona a nivel del receptor; no bloquea completamente los andrógenos suprarrenales en animales, por lo cual en la mayoría de los estudios la combinan con otros fármacos (23).

**e. Bicalutamina (Casodex).** Es un andrógeno no esteroideo, sintético, muy puro, con gran potencia, usado en una sola dosis diaria. Previene la acción de la DHT a nivel celular por inhibición competitiva del receptor de andrógenos. La bicalutamida no se une a otros receptores de hormonas esteroideas (24).

**f. Agonistas LHRH.** El efecto de la hormona liberadora de la hormona luteotrópica depende de su secreción pulsátil. Cuando se usan agonistas de manera sostenida se suprime la producción de andrógenos por los efectos hipofisarios mantenidos que inhibe a la LHRH. Se usan cilindros de duración de un mes pero ya hay de cada tres meses y se está experimentando con una dosis anual.

**g. Ketaconazol.** A las 4 a 8 horas de su ingestión desciende los valores de testosterona, y se alcanzan niveles de castración a las 48 horas. Potente inhibidor de la síntesis esteroidea testicular y 50% de los esteroides adrenales, bloquea al sistema enzimático de Citocromo P 450 y de allí deriva su problema de interacción medicamentosa.

**h. Tratamiento CAB.** Alude al tratamiento dirigido a remover a todos los andrógenos producidos por el testículo y al bloqueo de los efectos de los producidos por las suprarrenales; utiliza 2 medicamentos LHRH + Flutamida. Los meta análisis no han sido útiles para confirmar o negar los beneficios del tratamiento con CAB, lo que probablemente se deba a las diferentes características de los trabajos incluidos. Sin embargo, el análisis de los datos aislados, de manera metódica, demuestran la superioridad del tratamiento CAB sobre la monoterapia antiandrogénica (25).

**i. Orquiectomía total + flutamida.** No se encontraron ventajas estadísticamente significativas en el tiempo libre de enfermedad y en la sobrevida de los pacientes que recibieron orquiectomía + flutamida, en comparación con los que sólo recibieron orquiectomía bilateral

(26).

- j. Acetato de goserolin + flutamida.** Significativamente mejor que orquiectomía sola; 7% de los pacientes abandonan el tratamiento por toxicidad hepática o gastrointestinal.
- k. Agonista LHRH + flutamida o bicalutamida.** Esta combinación tiene pocos efectos colaterales y se utiliza en una sola dosis diaria (27).
- l. Uso de estrógenos + anti andrógenos.** Esta combinación ha probado ser efectiva en reducir la testosterona sérica a niveles de castración (28).

#### 6. Anticuerpos monoclonales.

Se ha demostrado que la interacción antígeno – anticuerpo posee gran sensibilidad y especificidad; esto ha permitido su empleo en el diagnóstico, como las cuantificaciones hormonales y también en el tratamiento de algunas afecciones malignas, cuando se determina cuál es el antígeno específico para determinado tumor. Así la FDA ha aprobado los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los linfomas y el cáncer de la mama. Por otra parte, cualquier acúmulo de anticuerpos monoclonales específicos para próstata, fuera del órgano, indica metástasis del tumor.

El anticuerpo mono clonal murino CYT-356, reconoce el antígeno de membrana específico para la próstata y ha sido clonado y sus características son: I. sólo interaccionan con próstata; II. es expresado a elevados niveles por el cáncer prostático; III. la expresión aumenta a medida que el cáncer crece; IV. la expresión aumenta en las metástasis; V. la expresión aumenta aunque el tumor se haga hormonorefractario.

El cáncer de la próstata parece ser óptimo para el uso de anticuerpos monoclonales (29), de acuerdo con las siguientes características:

- a. Diseminación primaria a médula ósea y ganglios linfáticos, regiones susceptibles a tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- b. Los anticuerpos monoclonales inducen citotoxicidad:
  - i. efectos inmunológicos endógenos (fijación del complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos);
  - ii. como transportador de isótopos radioactivos o tóxicos.
- c. Las metástasis del carcinoma de próstata son de pequeño volumen lo que facilita la accesibilidad del antígeno, penetración del anticuerpo monoclonal y citotoxicidad.
- d. El carcinoma de próstata dobla su volumen en un tiempo largo, llegando a la posibilidad de cura efectiva pero no absoluta. Esto es, aun cuando el tumor no elimine el 100% de las células tumorales puede curar al paciente ya que puede llevar tiempo al tumor para multiplicarse, lo cual puede prolongar la vida por años.
- e. Aun cuando se produzca recaída, conocida a través del aumento del PSA, el tamaño del tumor es pequeño.
- f. En la etapa posterior a la prostatectomía radical, se pueden identificar los pacientes de alto riesgo para tratamiento adyuvante, cuando todavía el tumor es pequeño.

#### REFERENCIAS

1. Mcneal JE. Normal anatomy prostate gland: Axial and sagittal planes in transrectal ultrasound of the prostate a practical course for urologist. Stanford University School of Medicine. Postgraduate Medical Education Course, Palo Alto California, 1988.
2. Small EJ. Prostate cancer. Who to screen and what the results mean. *Geriatrics* 1993;48:28-38.
3. Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital, 1980 y 1990, MSAS. Anuario de Mortalidad 1999, MSDS. Caracas, 2000.
4. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mcneal JE, Freiha FC, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-916.
5. Gleason DF. Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep.* 1966;40:125-128.
6. Ahlgren G, Lin K, Lindhol K, Falkner U, Abrahamsson PA. A ADN cytometric proliferation index improves the value of DNA ploidy pattern as a prognosticating tool in patients with carcinoma of prostate. *Urology* 1997;50:379-384.
7. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS. Results of conservative management clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242-248.
8. Adolphsoon J, Austenfel M, Thompson IM. The case for conservative therapy for localized prostate cancer. Principles and practice of genitourinary oncology. Filadelfia: Lippincott-Raven; 1997.

## CÁNCER PROSTÁTICO

9. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DT. A competing risk analysis at diagnosis managed conservatively for clinical localized prostate cancer. *JAMA*; 1998; 280:975-980.
10. Gerber GS, Thisted RA, Scardino RP. Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1996;276:616-619.
11. Messing EM, Manola J, Sardosdy M, Crawford ED, Trump D. Hormone therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1781-1788.
12. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stenpheson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000;283:354-360.
13. Hennefert BR. To the Editor. *JAMA* 2000;283:2932.
14. Litwin MS, Pasta DJ, Stoddard MI, Henning JM, Carrol PR. Epidemiological trends and financial outcomes in radical prostatectomy among medicare beneficiaries, 1991 to 1993. *J Urol* 1998;160:445-448.
15. Quek ME, Stein JP. Malignant tumors of the urogenital tract in Coon's Current Therapy. Filadelfia: WS Saunders; 2001.
16. Bagshan MA, Cox RS, Hancock SL. Control of prostate cancer with radioterapy: Long term results. *J Urol* 1994;152:1781-1785.
17. Morgan WR, Bergstral H, Zinke H. Long term evaluation radical prostatectomy as treatment for clinical stage C prostate cancer. *Urology* 1993;41:113-120.
18. Byar DP. The veterans administration cooperative urological research groups studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-1130.
19. Bolla M, Gonzalez D, Warde P. Improve survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and Goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
20. Porter AT, Blasco JC, Grimm PD, Radge H, Brachytherapy for prostate cancer. *Ca Cancer J Clin* 1995;45:165-168.
21. Hochstetler JA, Kreder KJ, Brown CK, Loening SA. Survival of patients with localized prostate cancer treated with placement of radioactive gold seed stages A2, B y C. *Prostate* 1995;26:316-324.
22. Sheager RJ, Hendry WF, Sommerville IF. Plasma testosterone. An accurate monitor of human treatment of prostate cancer. *B J Urol* 1973;45:668-677.
23. Moguilewski M, Fiet J, Tornemine C, Raynaud JP. Pharmacology of antiandrogen Anadron used as an adjuvant in the treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem* 1986;24:139-146.
24. Kennealy GT, Purr BJA. Use nonsteroidal antiandrogen Casodex in advanced prostate carcinoma. *Urologic Clin North Am* 1991;18:99-110.
25. Prostate Triallist Collaborative Group. Maximun androgen blockade in advanced prostate cancer. An overview of 22 randomized trials with 3 283 deaths in 5 710 patients. *Lancet* 1995;346:260-265.
26. Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, Wilding G, Blumensterra BA. Comparison of bilateral orchiectomy with or without Flutamida for the treatment of patient with stage D2 adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:336(Abstrat 1311).
27. Schellanimer P, Sharifi R, Block N. Maximal androgen blockade for patients with metastatic prostate cancer: Outcome of a controlled trial of Bicalutamida versus Flutamida in combination with luteinizing hormone analogue therapy. *Urology* 1996;47:54-60.
28. Goldenberg SL, Bruchovokt N, Gleave ME, Sullivan LD. Low dose Cyproterone acetate plus mini dose Diethylbestrol a protocole for reversible medical castration. *Urology* 1996;47:882-884.
29. Partin AW, Piantadosi S, Sanda MG, Eptein JI, Marshall FF, Mohler JL. Selection of men at high risk for disease recurrence for experimental adjuvant therapy following radical prostatectomy. *Urology* 1995;45:831-838.